



1121a

18

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

"SALVADOR ZUBIRAN"

**INFECCIONES CUTANEAS OPORTUNISTAS EN
PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS VIH NEGATIVOS**

TRABAJO DE INVESTIGACION

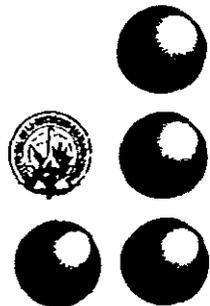
QUE PRESENTA

DRA. VILMA RENE GARCIA BENITEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGIA

ASESORES: DRA. ROCIO OROZCO TOPETE
DRA. LINDA GARCIA HIDALGO
DR. EDGARDO REYES

285011



INCMNSZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

**INFECCIONES CUTÁNEAS OPORTUNISTAS EN
PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS VIH NEGATIVOS**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA
DRA. VILMA RENEE GARCÍA BENITEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGÍA

México, D. F.

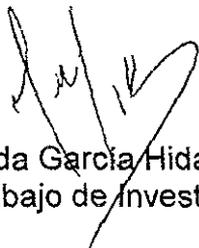
2000

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

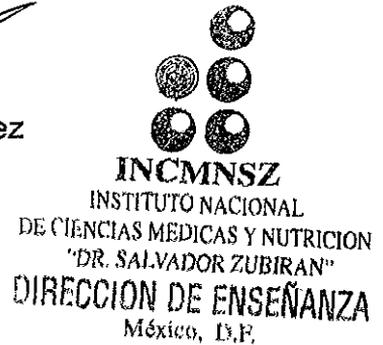
**INFECCIONES CUTÁNEAS OPORTUNISTAS EN
PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS VIH NEGATIVOS**


Dr. Luis F. Escanga Domínguez
Director de Enseñanza


Dra. Rocío Orozco Topete
Jefe del Depto. de Dermatología
Tutor del trabajo de investigación


Dra. Linda García Hidalgo
Tutor del trabajo de investigación


Dr. Edeardo Reyes
Tutor del trabajo de Investigación



DEDICATORIA

A
Dios y
Virgen María;

A
Mis padres, Urbano* y Vilma que
estando uno en el cielo* y otro en la tierra guían y protegen mi
camino como ángeles;

A
Mi esposo Estuardo y mis hijos María José y Ricardo
Por ser el motivo de mis sacrificios y la *inspiración para*
alcanzar mis metas

A
Mis hermanos Carlos, Erick y Ana Lucía
Por darme su apoyo incondicional

RESUMEN

Introducción: En pacientes inmunosuprimidos, la piel se afecta por infecciones oportunistas mediante inoculación directa o por diseminación hematológica. Debido al compromiso inmune, las manifestaciones clínicas e histopatológicas son inespecíficas.

Objetivos: Describir las manifestaciones cutáneas, patrones histopatológicos, y métodos diagnósticos de infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos VIH negativos.

Materiales y Métodos: Retrospectivamente se estudiaron pacientes inmunosuprimidos con lesiones cutáneas durante los últimos 15 años. Se analizaron las causas de la inmunosupresión, las características de las lesiones cutáneas, los agentes etiológicos, la eficacia de los procedimientos diagnósticos, el tratamiento y la evolución.

Resultados: Se estudiaron 21 pacientes con infección oportunista. Las enfermedades primarias más frecuentes fueron reumatológicas (8) y hematológicas (6). Dieciséis pacientes recibían inmunosupresores. Los organismos oportunistas encontrados fueron: 10 (46%) micobacterias: *Mycobacteria sp* 4, *M. chelonae* 4, *M. fortuitum* 1, *M. bovis* 1; nueve (43%) hongos: *Candida albicans* 3, *C. Tropicalis* 1, *Candida sp* 1, *Cryptococcus neoformans* 4; y 2 bacterias: botriomicosis por *S. aureus* y sepsis por *V. vulnificus*. La distribución de las lesiones cutáneas fue localizada en 14 pacientes y diseminadas en 7. La morfología consistió en nódulos (9), pápulas (2), placas (2) y siete con lesiones combinadas de úlceras y fístulas. Más de una biopsia se requirió en 42% de los casos para hacer diagnóstico. En el 80% el agente causal fue evidente a las tinciones histopatológicas y en el 90% el agente fue cultivado de las biopsias de piel. En tres pacientes hubo ausencia de respuesta inflamatoria, siete cursaron con *paniculitis* y ocho con lesiones granulomatosas. Los pacientes neutropénicos con fungemia tuvieron la mortalidad más alta. La evolución de las lesiones por micobacterias fue prolongada e indolente. Una paciente se perdió al seguimiento, nueve murieron, cinco tuvieron respuesta parcial al tratamiento y seis curaron.

Conclusiones. En pacientes inmunocomprometidos cualquier lesión cutánea debe de hacer sospechar en una infección oportunista ya que la mayoría de las presentaciones clínicas son inespecíficas. Las infecciones por micobacterias demostraron un curso crónico y localizado, mientras que los hongos tuvieron diseminación y sintomatología sistémica. Al estudio histopatológico se puede encontrar ausencia de respuesta inflamatoria y las tinciones permitieron observar el 80% de los agentes infecciosos. Se enfatiza el uso de la biopsia de piel como procedimiento diagnóstico temprano y el cultivo para la identificación de los microorganismos causantes de infecciones cutáneas oportunistas.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con alteraciones del sistema inmune por terapéuticas inmunosupresoras o enfermedades sistémicas conllevan un riesgo elevado de desarrollar infecciones oportunistas. La infección oportunista comprende aquella causada por microorganismos de baja virulencia en huéspedes inmunocomprometidos, causando alta morbimortalidad (1). Ésta infección se debe a la capacidad del organismo infeccioso para desarrollar enfermedad ante un sistema inmune disfuncional del paciente (2).

En la piel, las infecciones oportunistas se pueden presentar como resultado de la inoculación directa o por diseminación hematógena de una infección sistémica. Estas se manifiestan clínicamente de manera variada, poco específica y representa un verdadero reto diagnóstico que conlleva a diagnósticos erróneos. La piel puede proveer el tejido para el diagnóstico histopatológico inicial temprano y rápido.

El agente infeccioso oportunista varía según la enfermedad de base, el tipo de inmunocompromiso y el tipo de pacientes atendidos en un hospital particular. Dentro de las infecciones oportunistas más frecuentemente reportadas son virus, hongos y bacterias especialmente las micobacterias no tuberculosas.

En el presente estudio se describe nuestra experiencia con pacientes inmunosuprimidos seronegativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con infecciones cutáneas oportunistas por hongos y bacterias. Enfatizamos el valor de la biopsia de piel para el estudio histopatológico y el cultivo para el diagnóstico específico de las infecciones oportunistas.

ANTECEDENTES

Los microorganismos para producir infecciones deben sobrepasar numerosas barreras que son directamente antimicrobianas (enzimas, moco) y que inhiben la adhesión de los mismos. La función primordial de la piel es ser la primera barrera de defensa. La superficie cutánea queratinizada y las cavidades corporales no son hábitats ideales para los microorganismos. Cualquier organismo que atraviesa las primeras barreras de protección, se encuentra con dos niveles posteriores de defensa, el innato y el adquirido.

Las respuestas innatas consisten en aquellas que no tienen memoria inmunológica y utilizan células fagocíticas como neutrófilos, monocitos y macrófagos; células liberadoras de sustancias inflamatorias como basófilos, mastocitos y eosinófilos; células asesinas naturales; y sustancias como proteínas de fase aguda, complemento y citoquinas como interferón (IFN) (3). Las respuestas adquiridas involucran la proliferación de células T y B específicas según el antígeno, que ocurre cuando el receptor de superficie de éstas se une a sustancias extrañas. Las inmunoglobulinas producidas por las células B son anticuerpos responsables de eliminar los microorganismos extracelulares. Los linfocitos T, además de activar al linfocito B, son responsables de erradicar virus y patógenos intracelulares (3).

Los linfocitos T pueden tener marcadores para CD4 y CD8. Los linfocitos T CD4 son fundamentalmente células ayudadores secretoras de citoquinas que se dividen en Th1 secretora de interleucina 2 (IL-2) e IFN gama y los Th2 secretoras de IL 4, 5, 6, y 10. Estas citoquinas tienen un papel en la respuesta inmune necesaria para la protección óptima contra agentes infecciosos. Las citoquinas producidas por linfocitos Th1 facilitan la inmunidad mediada por células, activan eficientemente a los macrófagos y a la citotoxicidad mediada por linfocitos; mientras que, las producidas por Th2 ayudan al linfocito B a producir anticuerpos. Los linfocitos T CD8 son asesinas citotóxicas que matan células infectadas por virus y producen citoquinas incluyendo factor de necrosis tumoral alfa (FNT), linfoquinas e IFN gama (4). Así, cualquier disminución de la respuesta inmune favorecerá la infección por diferentes microorganismos.

El término huésped comprometido significa aquel individuo que tiene uno o más defectos de éstos mecanismos de defensa, que lo predisponen a infecciones oportunistas potencialmente mortales.

ENFERMEDADES INMUNOSUPRESORAS

Varias enfermedades sistémicas alteran la respuesta inmune de los pacientes y los hacen vulnerables a tipos específicos de infecciones. Según el tipo de inmunosupresión en huéspedes comprometidos tendrá patógenos más susceptible de infectarlo. Sin embargo, hay que recordar que cualquier patógeno puede infectar en cualquier momento a los pacientes inmunosuprimidos. Los huéspedes se clasifican en pacientes con neutropenia

primaria, aquellos con deficiencia celular o humoral, pacientes asplénicos y aquellos con traumas debilitantes (quemaduras o traumatismos graves). Varios procedimientos invasores pueden favorecer la infección en vías de alimentación parenteral, catéteres de Foley o de diálisis, la disfunción del sistema nervioso central (predispone a broncoaspiraciones); las obstrucciones crónicas como nefrolitiasis y colelitiasis; las úlceras por decúbito; el uso de antibióticos de amplio espectro predispone a infección oportunista (5).

La incidencia y magnitud de las infecciones son inversamente proporcionales al número absoluto de neutrófilos de los pacientes (6). La granulocitopenia se presenta fundamentalmente en pacientes con trasplantes de medula ósea (Tx MO) o como resultado de quimioterapia mielosupresora, en leucemias agudas y anemias aplásicas (AA). El aumento de infecciones se inicia al bajar el número total de polimorfonucleares a menos de 500 c/ul. Las infecciones más graves así como todas las bacteremias se presentan con cifras menores de 100 c/ul. La duración de la aplasia medular es el factor primordial en la susceptibilidad a las infecciones. Los pacientes presentan mayor susceptibilidad a septicemia por bacterias Gram negativas (enterobacterias), pseudomonas y cocos Gram positivos. Después de 20 días de neutropenia y antibioticoterapia de amplio espectro existe mayor número de fungemias (7,8). El grupo europeo reporta 15% de infecciones cutáneas en pacientes con agranulocitosis (8).

Las deficiencias de inmunidad humoral son frecuentemente congénitas pero ocurren en leucemias linfocíticas crónicas y mielomas. Estos pacientes tienen ausencia de anticuerpos para la opsonización por lo que tienen mayor riesgo de contraer infecciones por organismos encapsulados como *Haemophilus* y neumococo. La mayoría de estas infecciones son del aparato respiratorio, piel y sistema urinario (6).

Los pacientes con deficiencias de inmunidad celular comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, linfomas (Hodgkin), y aquellos con inmunosupresión iatrogénica por recibir tratamientos inmunosupresores como corticoesteroides, ciclosporina, azatrioprina, etc. Este último grupo de inmunosuprimidos por medicamentos incluye a pacientes trasplantados, pacientes con neoplasias sólidas, y pacientes con altas dosis de corticoesteroides (asmáticos, LES) por tiempos prolongados. Se cree que son más susceptibles a patógenos de replicación intracelular como virus, sobre todo del grupo de herpes, listeria, salmonela o micobacterias (8).

En los pacientes con trasplante de órganos sólidos (riñón, hígado y corazón), la predisposición a las infecciones post-trasplante se asocia a la enfermedad médica de base que lo llevó al trasplante (diabetes, hepatitis B, etc), infecciones previas con microorganismos principalmente virus (CMV y herpes), el tipo de órgano trasplantado, el tiempo del trasplante y el nivel de inmunosupresión (9). Se ha asociado la dosis de prednisona por arriba de 50 mg/d con infecciones por *Cryptococcus*, *Histoplasma* y *Toxoplasma*.

Los pacientes con cirrosis hepática experimentan inmunosupresión dependiente del estado de compensación y causa del daño hepático, principalmente por las hepatitis B y la delta. Se ha demostrado una disminución de linfocitos T CD4, de inmunoglobulinas, hipoalbuminemia y anérgia cutánea como causa de la inmunosupresión (10). Las mediciones en la producción de radicales libres de los neutrófilos indican una disminución en la capacidad citostática (11). Estos pacientes acumulan hierro sérico y tisular lo que aumenta la actividad de linfocitos T supresores, reduce el número de células citotóxicas y ayudadoras (12).

En la diabetes mellitus no insulino-dependiente se demostró disminución en la actividad enzimática de mieloperoxidasa y superóxido dismutasa de los leucocitos lo que da alteraciones de la inmunidad celular y mayor susceptibilidad a infecciones (13).

Recientemente se ha caracterizado la importancia de la prolactina en el sistema inmune (14) por su acción de cofactor para la diferenciación, proliferación y función de los linfocitos. En el lupus eritematoso sistémico (LES), la fibromialgia reumática, la artritis reumatoide (AR) y las espondiloartropatías existen estados de hiperprolactinemia. En pacientes con LES hay elevación de anticuerpos antilinfocito y una disminución de linfocitos T CD4 que altera la relación entre CD4: CD8 lo que resulta en una mayor susceptibilidad a las infecciones (15). Los pacientes con AR han demostrado respuestas de proliferación y activación de linfocitos con defectos en las membranas celulares de linfocitos CD2 y CD3 (16).

INMUNODEFICIENCIA CAUSADA POR MEDICAMENTOS

Las inmunodeficiencias por medicamentos o radioterapia para el manejo de diversas enfermedades, neoplasias o trasplantes son comunes. Así, el daño provocado por la terapia se sobrepone a la anomalía inmune de la enfermedad de base. Las modernas terapéuticas combinadas no permiten diferenciar la contribución específica de cada medicamento en alteraciones inmunes de la enfermedad (5). Se asume que las drogas interfieren con la función de fagocitos y células T (inmunidad innata) por lo que la capacidad de responder a infecciones está deprimida. Los regímenes cortos de un medicamento no predisponen a infecciones tanto como aquellos utilizados por periodos prolongados y tratamientos combinados.

La inmunosupresión iatrogénica más frecuente es la causada por los esteroides. Estos inhiben al sistema inmune de manera directa, redistribuyendo y disminuyendo hasta 70-90% los linfocitos principalmente T CD4 y T ayudadores así como monocitos de la circulación periférica (17). Este efecto se ha identificado aún con dosis de 5 mg de prednisona y posterior a 4 horas de una monodosis. Se ha descrito inhibición de diapedesis de eosinófilos y basófilos a piel y ausencia de liberación de histamina (18). La administración continua del esteroide interfiere en el reclutamiento celular en zonas de infección y en las respuestas cutáneas de sensibilidad. Aunque esto no se observa en terapia continua, pacientes con pulsos de metilprednisolona tienen

disminución de inmunoglobulinas. Los esteroides inhiben la producción de FNT alfa, IL-1 y de citoquinas del linfocito (IL-2) y del macrófago (leucotrienos y prostaglandinas) que son mediadores de la inflamación. La actividad microbicida por la producción de óxido nítrico también está deprimida.

El metotrexate bloquea la proliferación de células de reproducción constante entre ellas las hematopoyéticas. La inhibición de la inmunidad innata es más fuerte que la adquirida. El medicamento inhibe la quimiotaxis del neutrófilo, selectivamente destruye linfocitos T CD8 y previene la activación del macrófago (19). Se cree que tiene efectos inmunoreguladores epidérmicos en el queratinocito. Tanto el metotrexate como la ciclosporina reducen los niveles de proteínas de fase aguda, fibronectina, proteína C reactiva, albúmina y hierro (20). La ciclosporina bloquea las señales linfocíticas calcio dependientes e inhibe a la prolactina dando como resultado un bloqueo en la activación y proliferación del linfocito T CD4, inhibición en la producción de IL-2 e IFN gama (14). Por lo tanto, se produce una alteración en inmunidad celular y mayor susceptibilidad a infecciones por microorganismos intracelulares (21).

La azatioprina causa inhibición de la proliferación celular generalizada. En las células hematopoyéticas (T0) causa linfopenia de células T CD4 (21). Este es un medicamento que disminuye más inmunidad innata que adquirida. Se considera que la disminución de linfocitos T y células asesinas naturales es más importante que la del linfocito B. Por el contrario, la ciclofosfamida tiende a depletar linfocitos B en mayor proporción (22).

La globulina antilinfocito actúa suprimiendo células T y secundariamente inhibiendo su activación. El OKT3 es el único preparado de anticuerpos policlonales utilizado como agente inmunosupresor, produciendo alteración numérica y funcional (complejo receptor-CD3) de los linfocitos (8).

A partir de 1986 (23), se encontró que el ibuprofen y la indometacina alteraban el número de leucocitos en pacientes con AR. Posteriormente se demostró que los antiinflamatorios no esteroideos disminuían las respuestas de linfocitos T y la producción de anticuerpos por linfocitos B (24). Recientemente se ha reportado que los antiinflamatorios no esteroideos interfieren en la respuesta inmune de pacientes con artritis reumatoide y disminuyen anticuerpos antimicobacterias (25).

MICROORGANISMOS OPORTUNISTAS QUE AFECTAN PIEL

Los patógenos oportunistas son aquellos capaces de causar infección cuando las defensas del huésped se ven comprometidas. Estos pueden ser hongos, virus y bacterias especialmente micobacterias.

Las infecciones fúngicas invasoras han emergido como causa frecuente de morbimortalidad en pacientes inmunosuprimidos con neutropenia grave. La candida constituye la causa principal de hemocultivos positivos con frecuencias que varían del 10 a 40% (2). La candidiasis sistémica puede presentarse de 2 maneras: a) diseminación aguda la cual es muy sintomática con fungemia,

hipotensión, involucro esquelético y presencia de abundantes lesiones cutáneas; b) diseminación crónica la cual es indolente y se manifiesta por lesiones progresivas (26).

Se ha notado un incremento de infecciones por *Candida no albicans* en diferentes situaciones clínicas. *C. tropicalis* es el organismo más virulento en pacientes con neutropenia por enfermedades hematológicas hasta en 32% de los casos y se presenta como enfermedad diseminada con sepsis, lesiones cutáneas y falla multiorgánica (26,27). La recuperación de *C. parapsilosis* de hemocultivos se asocia con colocación de catéteres intravasculares y alimentación parenteral. *Candida krusei* ha sido aislada con mayor frecuencia en la actualidad probablemente por su resistencia intrínseca al fluconazol. *T. glabrata* se observa en pacientes con catéteres urinarios y en personas con profilaxis previa de fluconazol. Se reporta mayor aislamiento de *Candida albicans* en pacientes con nutrición parenteral (2). La subespecie que más afecta piel hasta en 23% es *C. tropicalis* a diferencia de 12% reportado para *C. albicans*. La presencia de pápulas o nódulos en pacientes con mialgias y fiebre se ha asociado a candidiasis diseminada particularmente *C. albicans*. Las dermatosis descritas por candida se han manifestado con lesiones nódulares, pústulares y/o purpúreas (2, 28).

Las infecciones por criptococo se originan en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular, disminución de linfocitos T CD4, leucemias crónicas, trasplante de órganos, enfermedades reumatológicas o sistémicas como cirrosis. En estos, los esteroides y la ciclosporina aumentan la susceptibilidad a la infección (2). La granulocitopenia no es un riesgo para adquirir infecciones por criptococo (6). Al parecer, el criptococo ocupa el segundo lugar en frecuencia de infección por hongos y la primera en mortalidad de los mismos (29).

El *Cryptococcus neoformans* es un hongo encapsulado que afecta fundamentalmente el sistema nervioso central, pulmón y en un 10 a 15% la piel (30). Puede presentarse de 2 a 8 meses en piel antes de dar manifestaciones sistémicas. De todos los serotipos existentes, el serotipo D tiene predilección cutánea originando lesiones como pápulas, pústulas, nódulos úlcera, de tipo sarcoma de kaposi o similares a molusco. En pacientes con inmunodeficiencias adquiridas se localizan preferentemente en cabeza y cuello (31). El criptococo en piel tiene dos tipos histológicos de presentación. La primera es la gelatinosa con abundantes organismos, con un diámetro de cápsula aparente y poca reacción inflamatoria la cual se encuentra en pacientes con SIDA. La segunda es la granulomatosa con abundantes linfocitos y células gigantes con pocos microorganismos cuando hay respuesta del huésped (31,32).

A finales de los años ochenta, se consideraba que la causa más frecuente de muerte en pacientes inmunosuprimidos era la infección por bacilos Gram negativos (enterobacterias) (6). Posteriormente, los cocos Gram positivos (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* y estreptococos) se han considerado como causa frecuente de septicemia en pacientes con neutropenia grave. Estos gérmenes pueden causar lesiones crónicas, granulomatosas, asintomáticas, localizadas a piel o vísceras caracterizadas por la formación de

granos y se les ha llamado botriomicosis. Los agentes causales de botriomicosis son generalmente flora aeróbica, microaerofílica y anaerobia: *Staphylococcus aureus* (40%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), *Micrococcus pyogenes*, *Actinobacillus lignieresii*, *Proteus*, *Escherichia* sp y menos frecuentemente *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Streptococcus* sp. *Neisseria mucosa*, *Bacillus*, *Bacterioides*, *Moraxella*, *Fusobacterium* sp y *Propionibacterium acnes* (33). Se han postulado teorías diversas para explicar esta infección que incluyen alteraciones en el estado inmunológico del huésped que le permite un desbalance entre la baja virulencia e inoculo de la bacteria y la función anormal de neutrófilos, factor inhibidor quimiotáctico y citoquinas anti-linfocito T (34). La infección por botriomicosis se ha informado en pacientes alcohólicos, con leucemia, linfomas, mucinosis cutánea y recientemente con LES (33).

Los casos de *Vibrio vulnificus* causante de septicemia fatal a corto plazo en pacientes con alteraciones hepáticas se han reportado desde los años 80 en Japón. Sin embargo, fue hasta 1991 posterior a una epidemia que se describió la causa de la asociación a enfermedades hepáticas (35). El *V. vulnificus* es un bacilo virulento Gram negativo microaerofílico que habita fundamentalmente en agua de mar y se adquiere tras la ingestión de alimentos marinos contaminados. Causa dentro de las primeras 24-48 horas fiebre, náusea, mialgias y dolor abdominal. La sepsis ocurre en más del 50% de los pacientes y en 36 horas origina lesiones en piel caracterizadas por necrosis y ampollas hemorrágicas. Los pacientes con cirrosis hepática tienen 80 veces más riesgo de adquirir la enfermedad y 200 veces más riesgo de morir por la misma (36). Los pacientes con alteraciones hepáticas cursan con elevados niveles de saturación de transferrina, alta concentración de ferritina y bajos niveles de complemento, los cuales fomentan y perpetúan el crecimiento del vibrio en sangre (37).

Los pacientes con alteración de inmunidad celular por medicamentos adquieren infecciones por *Listeria monocitogenes*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella* sp, *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas (MNT) (7). Sólo los dos últimos agentes infecciosos presentan lesiones en piel. El *M. bovis* puede causar lesiones cutáneas idénticas que la tuberculosis y su incidencia depende de la exposición al ganado bovino.

Las micobacterias como grupo representan enfermedades sistémicas o pulmonares en humanos. Sin embargo, las MNT pueden producir infección cutánea crónica local o diseminada. En Japón, se han encontrado MNT hasta en 27% de las infecciones en heridas quirúrgicas en inmunosuprimidos (38).

Aunque la distribución de la MNT es mundial, ciertas especies se encuentran en hábitats específicos que pueden orientar al diagnóstico. Así, *M. marinum* se aísla en medios acuáticos; *M. chelonae* y *M. fortuitum* en el suelo, lágrimas, saliva, instrumental quirúrgico, líquidos de diálisis, aguas de sistemas municipales y hospitalarios (39). Los huéspedes más frecuentemente involucrados en micobacteriosis cutánea son inmunosuprimidos, particularmente pacientes con cáncer, quimioterapia, tratados con esteroides y sujetos con enfermedades autoinmunes (40).

Históricamente las MNT se han clasificado de acuerdo a sus propiedades de crecimiento, ya sea por su rapidez, capacidad de producción de pigmento o requerimientos de temperatura óptima (clasificación de Runyón) (Cuadro 1).

Cuadro No 1 Clasificación Runyón para micobacterias no tuberculosas

GRUPO I FOTOCROMOGENAS	<i>M. mannum</i>
	<i>M. kansasii</i>
GRUPO I FOTOCROMOGENAS	<i>M. scrofulaceum</i>
GRUPO III NO CROMOGENAS	<i>M. avium intracellulare</i>
	<i>M. ulcerans</i>
	<i>M. haemophilum</i>
GRUPO IV CRECIMIENTO RAPIDO	<i>M. fortuitum</i>
	<i>M. chelonae</i>
	<i>M. abscessus</i>

Las micobacterias de rápido crecimiento se encuentran en una categoría aparte por la peculiaridad de obtener su desarrollo en cultivos en rangos de 2 a 14 días. En la actualidad las técnicas de biología molecular han ayudado a su difícil identificación.

La micobacteria *M. chelonae* es la que tiene asociación a la ingesta crónica de esteroides (62%) sobre todo en pacientes trasplantados y con enfermedades autoinmunes (41). Puede presentarse en piel posterior a procedimientos como aplicación de catéteres, veno punciones o como manifestación cutánea de infección sistémica. Su cuadro clínico dermatológico es muy variado, nódulos subcutáneos, abscesos, celulitis y sus manifestaciones sistémicas son mínimas. Presenta un alto nivel de resistencia terapéutica y puede desarrollar nuevas resistencias por mutaciones adquiridas. El tratamiento debe durar por lo menos 6 meses después de la resolución de la lesión cutánea.

El *M. fortuitum* causa un espectro variable de enfermedad tanto cutánea como sistémica incluyendo vasculitis postquirúrgica, endocarditis, osteomielitis, mediastinitis, meningitis, queratitis (42). La infección a piel y tejidos blandos está asociada a cirugía (mamoplastia) y a infección local por trauma directo. La lesión cutánea se asocia al sitio de inoculación y se puede presentar como nódulos dolorosos, abscesos, úlceras, fistulas y celulitis. La susceptibilidad a diferentes fármacos es errática por lo que es necesario realizar pruebas de sensibilidad. El *M. fortuitum* se ha aislado en hemocultivos debido a bacteremias. La duración del tratamiento varía de 2 a 6 meses luego de la resolución de las manifestaciones clínicas.

Los virus se encuentran frecuentemente en inmunosuprimidos. La familia de los herpes virus es la más frecuentemente identificada en pacientes inmunocomprometidos. Tanto el herpes simple, varicella zoster y CMV no presentan mayor problema diagnóstico clínico ni serológico. El virus de papiloma humano se relaciona con niveles bajos de linfocitos CD4 y representa un potencial oncogénico importante. También se han reportado infecciones por adenovirus (1).

Debido a que las infecciones oportunistas en pacientes inmunosuprimidos pueden ser rápidamente progresivas y potencialmente mortales, los procedimientos diagnósticos deben realizarse rápidamente y la terapia empírica debe instituirse antes de que el agente infeccioso específico sea aislado. Por lo tanto, la sospecha clínica, el examen físico cuidadoso, historia clínica detallada, toma de biopsias de sitios afectados y la recuperación microbiológica temprana del agente infeccioso pueden disminuir la morbimortalidad de las infecciones oportunistas.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Actualmente es frecuente encontrar pacientes con inmunosupresión tanto por enfermedades sistémicas así como por tratamientos como quimioterapia e inmunomodulación que alteran la inmunidad celular y humoral. La supervivencia de éstos pacientes se ha incrementado por el mejor conocimiento de la causa de la enfermedad, adecuados manejos terapéuticos y la anticipada prevención de las complicaciones del uso de estos medicamentos. Una de las complicaciones frecuentes en pacientes inmunosuprimidos son las infecciones oportunistas. La piel puede ser el primer y único indicador de éstas infecciones que causan alta morbimortalidad con pocas manifestaciones clínicas. La biopsia de piel es un procedimiento diagnóstico poco invasivo que provee tejido suficiente para el estudio histopatológico y cultivo logrando el aislamiento específico del agente infeccioso oportunista.

JUSTIFICACION

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" es un hospital de tercer nivel que atiende a un gran número de pacientes inmunocomprometidos. Es importante que el médico que atiende este tipo de pacientes se familiarice con las manifestaciones cutáneas de infecciones oportunistas que nos orienten a la toma de una biopsia del lugar apropiado y de una manera oportuna para el análisis histopatológico de la respuesta inflamatoria a la infección, tinciones especiales y cultivos de piel para iniciar un tratamiento oportuno.

HIPOTESIS

Las infecciones cutáneas oportunistas en pacientes inmunosuprimidos VIH negativos presentan manifestaciones clínicas en piel poco específicas.

OBJETIVOS

GENERALES

Describir las manifestaciones cutáneas de infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos no VIH.

ESPECIFICOS

Conocer los agentes infecciosos involucrados en infecciones cutáneas oportunistas en pacientes inmunosuprimidos VIH negativos.

Identificar enfermedades sistémicas con o sin tratamiento inmunosupresor que presentan mayor predisposición a infecciones oportunistas manifestadas en piel.

Determinar los cuadros clínicos de presentación cutánea según los agentes infecciosos oportunistas.

Reconocer los hallazgos histopatológicos de la respuesta inflamatoria en el tejido de pacientes inmunosuprimidos con infección cutánea oportunista.

Conocer la utilidad de la biopsia y el cultivo de piel como procedimientos diagnósticos en infecciones oportunistas.

Relacionar pronóstico de la infección oportunista según enfermedad de base sistémica, tratamiento inmunosupresor y germen causal oportunista.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, descriptivo, comparativo.

POBLACION

Todos los pacientes evaluados por el Departamento de Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" con inmunosupresión y lesiones cutáneas por infección oportunista excluyendo enfermedades virales durante el periodo de 1985 a 2000.

Criterios de Inclusión

1. Adultos (> 15 años)
2. Cualquier género
3. Coexistencia de enfermedad sistémica que altere inmunidad celular o humoral
4. Recibiendo tratamiento inmunosupresor o quimioterapia
5. Dermatitis por infección oportunista
6. Procedimiento diagnóstico por el Departamento de Dermatología con biopsia de piel para histopatología y cultivo

Criterios de exclusión

1. Menores de 15 años
2. Seropositivo para VIH
3. Enfermedad sistémica sin que altere inmunidad
4. Infecciones por virus

Criterios de eliminación

Ninguno

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes evaluados por el Departamento de Dermatología tanto en hospitalización como en consulta externa para datos demográficos, enfermedad de base, tratamiento inmunosupresor, procedimientos diagnósticos para la infección cutánea, tratamiento y evolución de los pacientes. Las lesiones cutáneas fueron analizadas según la topografía, morfología y agente infeccioso causal. Se reevaluaron las biopsias de piel para determinar la respuesta inflamatoria, presencia del agente infeccioso con tinciones especiales de Gram, Ziehl-Neelsen (ZN), Grocott, ácido periódico de Schiff (PAS), mucicarmín, Gomori's methenamine de plata, e identificación por cultivos de piel. Se compararon los resultados de cultivo e histopatología.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 21 pacientes, 11 (52.4%) eran mujeres y 10 (47.6%) hombres con una media de edad de 50 años (intervalo 19-73 años). Las enfermedades de base más frecuentemente encontradas fueron las reumatológicas (8/21, 38%) seguidas por las hematológicas (6/21, 28.5%) (Cuadro 2)

Cuadro 2. - Enfermedad de base, tratamiento inmunosupresor y agente infeccioso causal.

Diagnóstico de base	Tratamiento	Duración (años)	Agente causal
Artritis Reumatoide	MTX, PDN	36	<i>M. chelonae</i>
Artritis Reumatoide	MTX, PDN	23	<i>M. chelonae</i>
Artritis Reumatoide	MTX, PDN	20	<i>M. chelonae</i>
Lupus E Sistémico	PDN, MTX, CFM	4	<i>M. bovis</i>
Lupus E Sistémico	PDN	2	<i>M. sp</i>
Lupus E Sistémico	PDN, AZA, CFM	17	<i>C. neoformans</i>
Lupus E Sistémico	PDN, AZA	12	<i>C. albicans</i>
Lupus E Sistémico	PDN	10	<i>S. aureus</i>
Leucemia Linfocítica Crónica	PDN, leuquerán	4	<i>M. sp</i>
Leucemia Linfocítica Crónica	PDN, leuquerán	4	<i>M. sp</i>
Leucemia Mielocítica Crónica	Busulfán	3	<i>M. fortuitum</i>
Leucemia Mielocítica Aguda	Busulfán, TMO	2	<i>C. tropicalis</i>
Anemia Aplásica	GGlobulina Antitimidocito	0.3	<i>C. tropicalis</i>
Anemia Aplásica	PDN, CCP	0.3	<i>C. sp</i>
Trasplante Renal	PDN, AZA, CFM	15	<i>C. neoformans</i>
Trasplante Renal	PDN, AZA, CFM	2	<i>C. neoformans</i>
Enf Addison	PDN	20	<i>M. chelonae</i>
Diabetes Mellitus	--	--	<i>M. sp</i>
Diabetes Mellitus	--	--	<i>C. albicans</i>
Cirrosis Hepática	--	--	<i>C. neoformans</i>
Cirrosis Hepática	--	--	<i>V. vulnificus</i>

MTX: Metotrexate, PDN: Prednisona, AZA: Azatioprina, CFM: Ciclofosfamida, TMO: Trasplante médula ósea CCP: Ciclosporina

Diecisiete (80.9%) pacientes tenían tratamiento inmunosupresor. El tiempo promedio de este tratamiento fue de 10.2 años (intervalo de 0.3 – 36 años), el 76% de los pacientes (14/21) utilizaban prednisona por la enfermedad de base y 17% metotrexate, ciclofosfamida así como azatioprina. Todos los pacientes reumatológicos recibían antiinflamatorios no esteroideos en terapia continua. En cuatro pacientes (19%) el compromiso inmune estaba dado exclusivamente por la enfermedad de base las cuales fueron Diabetes mellitus (2) y Cirrosis hepática (2).

Los agentes infecciosos recuperados correspondieron a micobacterias en 10 pacientes (46.6%), hongos en 9 (42.8%) y otras bacterias en 2 (9.5%). Las dermatosis primarias de piel ocurrieron en 10 (49%) de los pacientes. Sin embargo, tres cursaron con diseminación subsecuente a hueso y sepsis causados primordialmente por micobacterias de rápido crecimiento. En 11 (51%) pacientes la infección cutánea oportunista fue secundaria a diseminación hematógena, en dos de estos, las lesiones cutáneas fueron la manifestación clínica inicial de la infección (Cuadro 3).

Cuadro 3 - Enfermedad de base y agente causal de la infección oportunista con relación a la vía de adquisición

Diseminación hematológica 51% (11/21)

Diabetes mellitus	<i>C. albicans</i>
Lupus eritematoso sistémico	<i>C. albicans</i>
Anemia aplásica	<i>C. sp</i>
Anemia aplásica	<i>C. tropicalis</i>
Leucemia aguda mielógena	<i>C. tropicalis</i>
Trasplante renal	<i>C. neoformans</i>
Lupus eritematoso sistémico	<i>C. neoformans</i>
Trasplante renal	<i>C. neoformans</i>
Leucemia linfocítica crónica	<i>M. sp</i>
Leucemia granulocítica crónica	<i>M. fortuitum</i>
Cirrosis hepática	<i>V. vulnificus</i>

Infección primaria a piel 49% (10/21)

Lupus eritematoso sistémico	<i>M. sp</i>
Diabetes mellitus	<i>M. sp</i>
Enfermedad de Addison	<i>M. chelonae</i>
Artritis reumatoide	<i>M. chelonae</i>
Artritis reumatoide	<i>M. chelonae</i>
Artritis reumatoide	<i>M. chelonae</i>
Leucemia linfocítica crónica	<i>M. sp</i>
Lupus eritematoso sistémico	<i>M. bovis</i>
Lupus eritematoso sistémico	<i>S. aureus (bolnomicosis)</i>
Cirrosis hepática	<i>C. neoformans</i>

Las manifestaciones clínicas sistémicas consistieron en fiebre, cefalea y malestar general se encontraron en 8 de los 9 pacientes con infección por hongos. En éstos pacientes las lesiones cutáneas fueron diagnosticadas después de haberse hecho el diagnóstico de infección sistémica. Siete pacientes cursaron con sepsis, los cultivos de sangre o líquido cefalorraquídeo fueron positivos para el mismo germen aislado en la piel. En contraste con éstos, las micobacterias produjeron manifestaciones clínicas sistémicas en cuatro de diez pacientes (40%) y en uno hubo evidencia de septicemia causada por *M. fortuitum*. En tres pacientes con MTN, las manifestaciones sistémicas se presentaron después del diagnóstico cutáneo de donde el agente se diseminó a hueso. El paciente con *V. vulnificus* ingresó con falla orgánica múltiple y su curso clínico fue rápidamente mortal.

En cuanto a la topografía de las lesiones cutáneas, se observó afección localizada en 14 pacientes (66.6%) y diseminada en siete. La distribución anatómica para las lesiones localizadas fue miembros inferiores (9 pacientes), miembros superiores (3 pacientes), glúteos (2 pacientes) y cabeza (1 paciente). Las lesiones diseminadas afectaban particularmente miembros pélvicos, tórax y abdomen. Al comparar la topografía según los agentes infecciosos notamos que la infección cutánea micobacteriana estuvo restringida a las extremidades inferiores, a pesar de que en 2 pacientes tenían afección sistémica (Cuadro 4). Las infecciones cutáneas micóticas no tuvieron una distribución topográfica específica y hay pocas lesiones en cabeza y cuello.

Cuadro 4. - Topografía de lesiones dermatológicas en pacientes con infección cutánea oportunista

Agente infeccioso	Topografía	Número de pacientes
Micobacterias	Glúteos	1
	Miembros superiores	2
	Miembros inferiores	10
Micosis	Cara	2
	Tórax y abdomen	3
	Miembros superiores	6
	Miembros inferiores	9

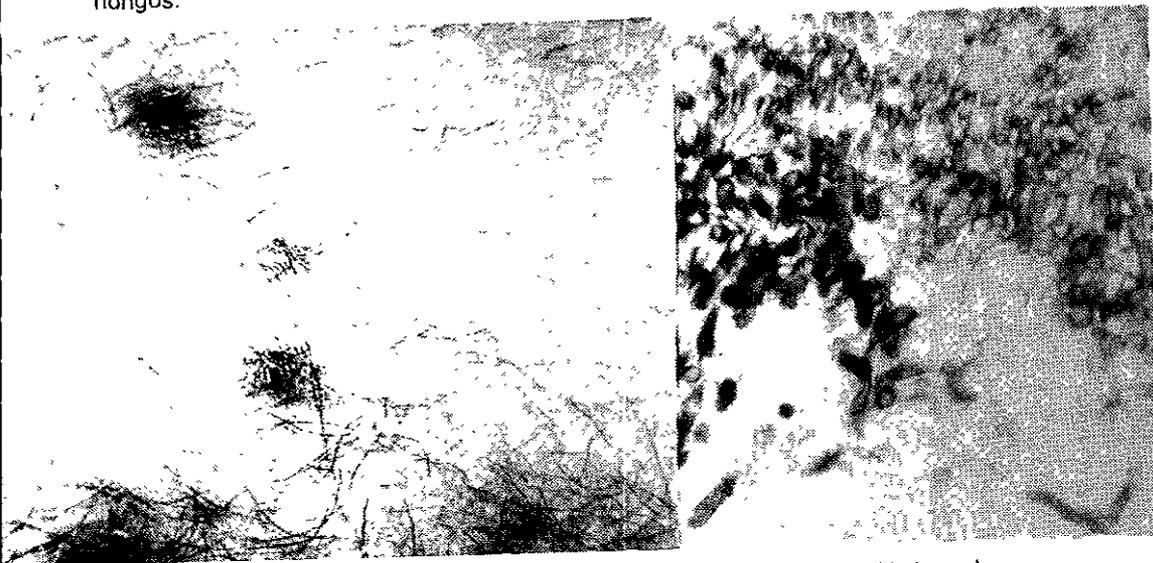
La morfología de las lesiones cutáneas por éstas infecciones oportunistas revelaron diferentes formas de presentación. Los nódulos fueron los más frecuentemente encontrados con o sin fistulas y úlceras, seguidos de placas (Cuadro 5).

Cuadro 5. - Relación entre morfología de la dermatosis y agente causal

Morfología	No. de pacientes	Agente infeccioso
Nódulo	8	<i>C. albicans</i> (2), <i>C. tropicalis</i> (2), <i>C. sp.</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. sp</i>
Placas	4	<i>C. neoformans</i> (3), <i>M. bovis</i>
Pápulas	2	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. sp</i>
Placas ulceradas	2	<i>M. chelonae</i> , <i>M. sp</i>
Nódulos fistulizados	2	<i>M. chelonae</i> (2)
Nódulo ulcerado	1	<i>M. sp</i>
Placa fistulizada	1	<i>S. aureus</i>
Ampolla	1	<i>V. vulnificus</i>

Al comparar lesiones elementales según agentes infecciosos causales notamos que los hongos se presentaron con lesiones monomórfas fundamentalmente nódulos y pápulas (Figura 1). Lesiones clínicamente de aspecto micetomatoso polifistulizado en glúteos aquejaron a dos pacientes jóvenes con LES y tratamiento inmunosupresor. Sin embargo se aislaron dos gérmenes distintos uno causado por *S. aureus* y otro causado por *M. chelonae* (Figura 2). Las micobacterias presentaron una amplia variedad de lesiones elementales mientras que la septicemia por *Vibrio* presentó placas circinadas que a las 36 horas se convirtieron en ampollas necróticas (Figura 3).

Figura 1. - Características morfológicas de infección sistémica oportunista por hongos.



A Pápulas en paciente con Leucemia Linfocítica Crónica causada por candida la cual fue fácilmente demostrada a la histología de la biopsia de piel.



B. Celulitis en miembro inferior izquierdo en paciente con cirrosis hepática por *C. neoformans*.

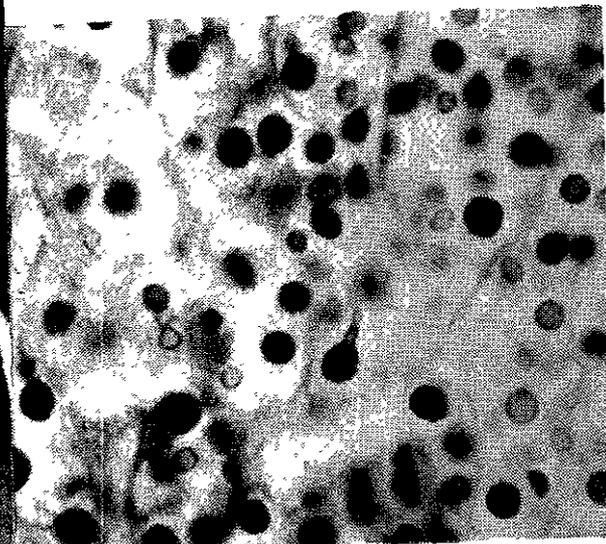


Figura 2. - Lesiones cutáneas con morfología similar causadas por distintos agentes oportunistas.



A. Lesiones de aspecto micetomatoso en glúteo izquierdo en paciente con LES cuyo agente específico fue *M. chelonae*.

B. Lesión micetomatosa en glúteo izquierdo en paciente con LES cuya biopsia demuestra grano basófilo con cultivo positivo para *S. aureus*.

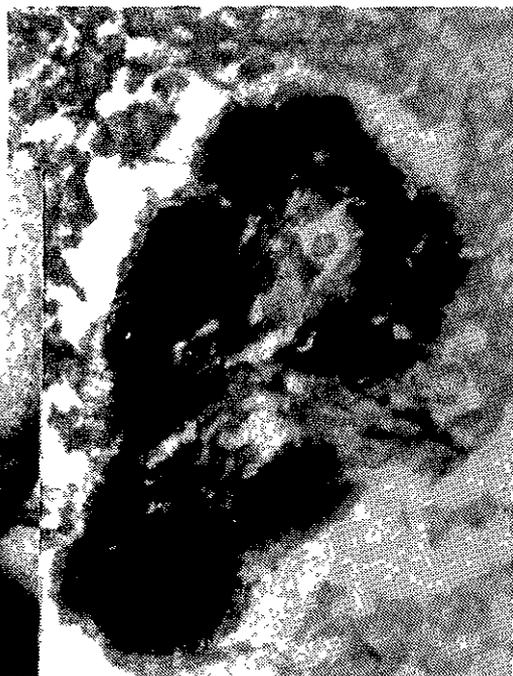
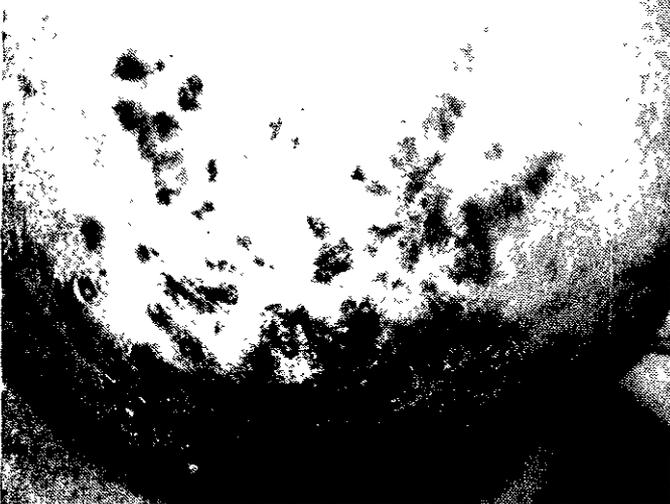
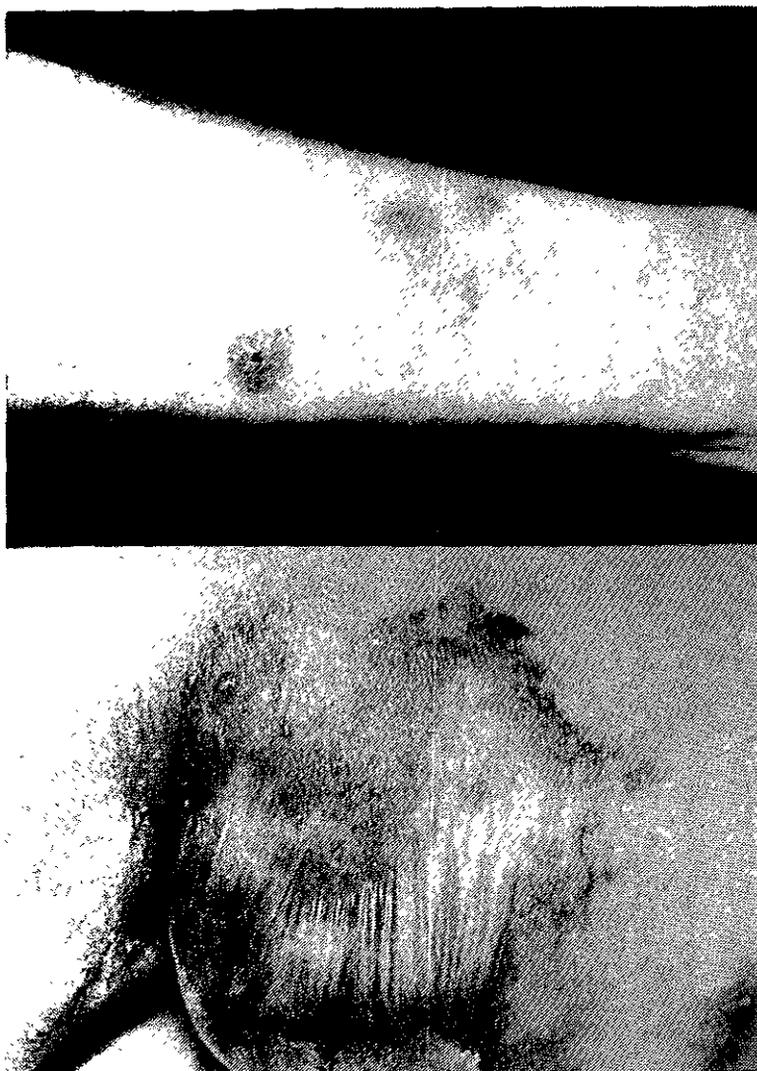


Figura 3 - Características morfológicas de infección sistémica oportunista por bacterias.



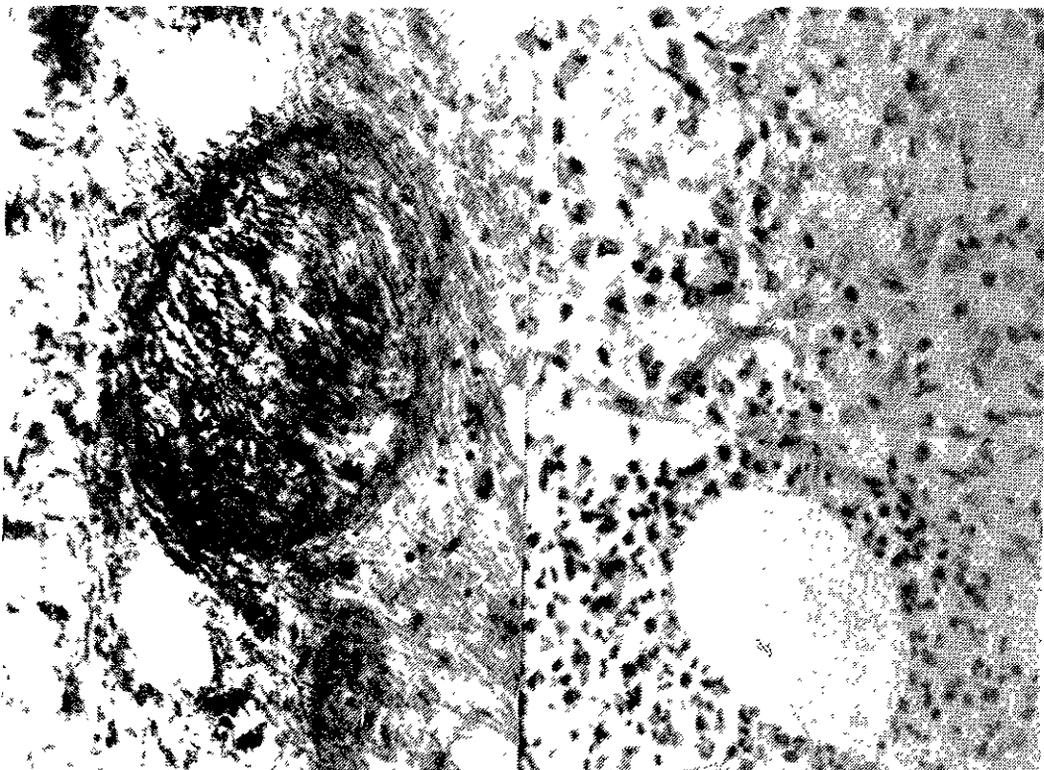
A. Nódulos ulcerados por MNT en paciente con artritis reumatoide. B. Ampollas hemorrágicas sobre base eritematosa en paciente cirrótico por *V. vulnificus*.

El número de biopsias analizadas fue de 39. En 9 pacientes (42.8%) más de una biopsia se requirió para el diagnóstico y seguimiento de las dermatosis. En tres pacientes se obtuvieron dos biopsias; en cuatro pacientes, tres biopsias y en dos pacientes, cinco biopsias. Los pacientes con micosis sistémica y *V. vulnificus* requirieron una biopsia para el diagnóstico. Tanto la botriomicosis como las micobacterias de crecimiento rápido y las sin especie

requirieron más de una biopsia para su identificación y determinación de sensibilidad específica a antibióticos.

Los cambios histopatológicos de piel fueron diversos. Estos incluyeron ausencia de respuesta inflamatoria en tres pacientes con infección por *Candida* y neutropenia por AA (2 pacientes) y leucemia mielocítica crónica (Figura 4). En las biopsias de piel de éstos pacientes fácilmente se identifican las estructuras fúngicas dentro de vasos sanguíneos o en el pániculo adiposo. Las lesiones profundas con paniculitis se presentaron en 8 pacientes tanto en infecciones por *Vibrio*, *Cryptococcus* y micobacterias. Las infecciones por micobacterias revelaron lesiones inflamatorias granulomatosas en 9 pacientes. Dentro de los granulomas mal formados dejan espacios abiertos en donde se identifican los microorganismos ácido alcohol resistentes. El daño vascular se observó en el paciente con *V. vulnificus* y se encontró un grano basófilo no filamentososo rodeado de fenómeno de Splendore-Hoeppli que permitió el diagnóstico de botriomicosis (Figura 2)

Figura 4. - Respuesta inflamatoria en pacientes con infección cutánea oportunista.



A Ausencia de respuesta inflamatoria en pacientes con AA y *C. tropicalis*. B. Espacios abiertos dentro de las lesiones granulomatosas donde se concentran los MNT extracelulares.

Histológicamente el agente causal se demostró en 17 pacientes (80.9%). Se observó el hongo causal de la infección oportunista en siete de los 9 pacientes (Figura 1). La tasa de identificación de micobacterias en tinción de ZN fue en siete de los diez pacientes, aunque múltiples biopsias se requirieron para su observación (Cuadro 6). Los bacilos ácido-alcohol resistentes fueron extracelulares, múltiples y agrupados en espacios libres (Figura 4).

Cuadro 6 - Comparación en la eficacia de la identificación del agente causal de infección cutánea oportunista

Agente causal	No. Pacientes	Histopatología	Cultivo de piel
<i>M. chelonae</i>	4	4	4
<i>M. sp</i>	4	3	3
<i>M. bovis</i>	1	1	1
<i>M. fortuitum</i>	1	1	1
<i>S. aureus</i>	1	1	1
<i>C. albicans</i>	2	1	2
<i>C. tropicalis</i>	2	1	2
<i>C. sp</i>	1	1	1
<i>C. neoformans</i>	4	4	3
<i>V. vulnificus</i>	1	0	1

Los cultivos tuvieron éxito de recuperación del germen en 19 pacientes (90.5%). En pacientes con múltiples biopsias se consideró positivo si por lo menos uno de esos cultivos fue positivo. Si comparamos la frecuencia en la identificación del germen, el cultivo fue superior al estudio histopatológico. Los cultivos tardan hasta 4 a 6 semanas en aislar el microorganismo y el estudio histopatológico permite en 1 día identificar el agente etiológico y guiar el esquema terapéutico inicial. En tres de las micobacterias no se pudo identificar la especie a pesar del cultivo en Lowestain, Middlebrook, Bactec y su categorización según Runyon (38).

El tratamiento que recibieron los pacientes fue según al agente causal (Cuadro 7). A pesar de tratamiento agresivo intravenoso, cinco de seis pacientes con candida identificada fallecieron, al igual que el sujeto con infección sistémica por vibrio. Las infecciones de pacientes por criptococo recibieron tratamiento intravenoso (anfotericina B) con traslape posterior a fluconazol y mantenimiento por tiempo indefinido. El paciente con la botriomicosis fue resistente a antibioticoterapia oral. La paciente tomó amoxicilina y ácido clavulánico, clindamicina y TMT-SMZ a los cuales hizo reacción medicamentosa a pesar de las desensibilizaciones. Además no tuvo respuesta al tratamiento con claritromicina ni ciprofloxacina por lo que se optó por debridación quirúrgica luego de un año de tratamientos múltiples y combinados. Los medicamentos antifímicos se administraron aproximadamente por un año. Uno de los pacientes con infección por *M. chelonae* no respondió al tratamiento con claritromicina y se consideró cirugía del área afectada pero la paciente lo declinó. Las micobacterias a las cuales no se les identificó la especie fueron tratados inicialmente con triple esquema antifímico de

isoniacida, etambutol y rifampicina. Sin embargo, por la persistencia de lesiones cutáneas se agregó claritromicina cuyas respuestas fueron variadas.

Cuadro 7 - Tratamiento y supervivencia de pacientes con infección cutánea oportunista

Agente infeccioso	Tratamiento	Mortalidad
<i>C albicans</i>	Anfotericina B	2/2
<i>C tropicalis</i>	Anfotericina B	2/2
<i>C sp</i>	Anfotericina B	1/1
<i>C neoformans</i>	Anfotericina B	0/4
<i>M chelonae</i>	CT, Ciprofloxacina, TMT-SMZ, Imipenem, Amikamicina	0/4
<i>M sp</i>	INH, Rifampicina, CT	1/4
<i>M bovis</i>	INH, ETM, Rifampicina	0/1
<i>M fortuitum</i>	Ciprofloxacina, CT	1/1
<i>S aureus</i>	Antibióticos* Cirugía	0/1
<i>V vulnificus</i>	Ceftazidime	1/1

CT: Claritromicina TMT-SMZ: Trimetoprim sulfametoxazole INH: Isoniacida ETM: Etambutol
 AB's: Múltiples antibióticos (ver texto).

Siete (33.3%) de los pacientes fallecieron por la infección. Dos pacientes se perdieron al seguimiento: uno con infección por criptococo y otro con infección por micobacteria sin especie. Cinco (24%) pacientes tuvieron respuesta parcial sin resolución de las lesiones cutáneas, fundamentalmente aquellas producidas por micobacterias. En siete (33.3%) pacientes la curación fue completa.

DISCUSION

Los datos obtenidos en el presente estudio de 21 pacientes inmunosuprimidos VIH negativos demostraron dos grupos principales de infección cutánea. Las más frecuentes fueron micobacterias seguidas de infecciones por hongos

Los pacientes estudiados con infección micobacteriana demostraron enfermedad crónica, localizada y sin sintomatología local o sistémica. Se encontró predominio de afección en miembros inferiores a pesar de la ausencia de historia de traumatismo similar a lo reportado en estudios previos (40, 43-49). Los factores de riesgo comunes para el desarrollo de éstas micobacterias en nuestra serie fueron enfermedad sistémica primordialmente reumatológica y el uso prolongado de tratamiento inmunosupresor con prednisona, citotóxicos y de antiinflamatorios no esteroideos.

Tanto la inmunidad celular alterada por LES y AR (15,17) como por la inmunosupresión iatrogénica medicamentosa por los medicamentos modificadores de la enfermedad reumatológica (19-21) predisponen para la infección oportunista de micobacterias intra y extracelulares. Recientemente se ha reportado el efecto inmunosupresor específico de los antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la ciclooxigenasa 2, los cuales evitan la producción de anticuerpos contra las micobacterias (27,28).

Las especies aisladas de las biopsias de piel de seis pacientes fueron micobacterias no tuberculosas principalmente *M. chelonae* y en menor proporción *M. fortuitum* y *M. bovis*. El *M. chelonae* se manifestó como infección local en piel, una inducida por colocación de catéter que dio lesiones con distribución esporotricoides. El único paciente con fiebre y sintomatología sistémica cursaba con leucemia crónica e infección por *M. fortuitum* diseminado. Esta presentación clínica es consistente con lo reportado en la literatura ya que es la micobacteria que más se disemina y afecta órganos internos (45). Las micobacterias a las cuales no se les determinó especie consideramos que son del grupo de las no tuberculosas por el tipo de respuesta inflamatoria, así como el curso clínico y la respuesta al tratamiento. El cuadro clínico de la *M. bovis* fue similar al de las otras MNT. Usualmente esta es una infección ocupacional que ocurre tras la inoculación por traumatismos menores. Se han reportado casos indistinguibles de *M. tuberculosis* como lesiones de lupus vulgar, tuberculosis verrugosa cutis y tuberculide pápulo necrótica (50). Esta respondió bien a tratamiento convencional de antifímicos

Las infecciones cutáneas por MNT causan respuesta supurativa con formación de abscesos que clínicamente corresponde a diferentes tipos de lesiones incluyendo abscesos piógenos, úlceras crónicas, celulitis, fistulas y hasta erupciones maculo papulares (51). Las lesiones cutáneas observadas en seis de los pacientes con especie determinada de micobacteria fueron pápulas, úlceras, fistulas y nódulos. A pesar de que en cuatro de las micobacterias no se aisló el subtipo, éstas demostraron patrones dermatológicos similares de presentación.

Respecto a infecciones fúngicas, nuestros resultados confirman que la manifestación cutánea de fungemias es un indicador de mal pronóstico sobre todo si analizamos por separado a las candidas. Las infecciones por hongos se caracterizaron por originar lesiones monomorfas, similares entre sí, tener sintomatología sistémica y ser diseminadas. Las infecciones por candida como grupo se presentan en pacientes neutropénicos con lesiones nodulares, diseminadas, múltiples, en pacientes agudamente enfermos y con falla orgánica multisistémica.

La criptococosis se presentó en pacientes trasplantados renales, LES y en cirrosis. Los estudios recopilados en infecciones por criptococo han demostrado el cambio de comportamiento de células con relación a fagocitosis, actividad lítica y capacidad de presentación antigénica (52). A todos nuestros pacientes se les documentó afección meníngea, aunque la manifestación inicial en dos fué la piel. Es interesante que a diferencia de pacientes con SIDA, no hubo lesiones cutáneas en cabeza ni tampoco presentaciones de la variedad gelatinosa con abundantes gérmenes y poca respuesta inflamatoria.

Las botriomicosis son infecciones supurativas, crónicas, raras, granulomatosas que clínicamente pueden ser indistinguibles de los micetomas. El *S aureus* da granos visibles de 0.2 micras pero dependiendo del agente etiológico los gránulos pueden ser no visibles (33). Aunque se ha reportado esta entidad en alcohólicos, pacientes con deficiencias de inmunoglobulinas y enfermedad granulomatosa crónica, no se conoce relación con deficiencia inmune específica (34). Se ha reportado un solo caso de botriomicosis visceral, y no cutáneo, en pacientes con LES (53). En nuestro paciente, el sitio anatómico afectado por esta infección bacteriana fue la región glútea. A pesar de ser un sitio constante de roce y trauma, el glúteo no se encuentra como sitio de predilección de ésta enfermedad. El diagnóstico de botriomicosis radica en la presencia tisular del grano no filamentoso, la ausencia de crecimiento de hongos y el aislamiento de bacterias en los cultivos.

Las septicemias por *V. vulnificus* son rápidamente mortales a pesar de terapia rápida y agresiva del soporte vascular y ventilatorio. Se ha documentado una recuperación del agente infeccioso alrededor de los vasos sanguíneos con tinciones de Gram hasta de un 60% (35). Sin embargo, éste no se observó en la biopsia de piel de nuestro paciente que solo reveló paniculitis con trombos vasculares.

En esta serie encontramos que el 40% de los pacientes requirieron más de una biopsia de piel para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad oportunista. Este retardo relativo en el diagnóstico es similar al reportado donde el promedio de retraso diagnóstico para micobacterias es de 1 año (48). Se necesita un alto índice de sospecha para no descartar el diagnóstico por una biopsia falsa negativa. Es importante la toma de biopsia de un lugar oportuno que sea una biopsia de más de 6 milímetros, que tenga el suficiente tejido celular subcutáneo, y que no contenga áreas de necrosis. La botriomicosis y las micobacterias requirieron mayor número de biopsias para aislar el agente infeccioso y/o la sensibilidad a los antimicrobianos.

La respuesta tisular en pacientes inmunosuprimidos es inespecífica e incluso inexistente. Observamos la gran afección del tejido celular subcutáneo y la ausencia de formación de verdaderos granulomas como lo reportan en otras series (51,54). El encontrar una respuesta granulomatosa es beneficioso ya que nos obliga a realizar tinciones especiales para el reconocimiento del agente infeccioso. En el 80% de los pacientes las tinciones positivas revelaron el agente causal. Esto es particularmente cierto para hongos con reportes hasta de un 85%. La micobacterias se reportan positivas para tinciones de ZN en un 75% de MNT. El encontrar una tinción de ZN positiva indica que estamos ante un bacilo ácido-alcohol resistente al que deberá identificarse con cultivo. Algunos autores proponen que la manera de agrupación del bacilo, el aislamiento extracelular y el pleomorfismo nos permite sugerir que el agente identificado es una MNT (52). Las micobacterias de rápido crecimiento se encuentran en espacios abiertos como lo encontrado en nuestros pacientes (Figura 4).

El estándar de oro para la recuperación de los agentes infecciosos específicos sigue siendo el cultivo. En la literatura se reporta tasa de recuperación del agente infeccioso hasta de un 60%. Si analizamos por separado los cultivos, encontramos el 100% de identificación de infecciones por hongos mientras que de infecciones por micobacterias se aislaron el 80%. Este aislamiento se relaciona probablemente al número de biopsias realizadas por cada paciente y el laboratorio altamente especializado con el que contamos.

Otros principios generales de importancia en el manejo de éstos pacientes son: la importancia de la susceptibilidad al tratamiento de los microorganismos causales. La terapéutica específica debe ser administrada sobre todo en casos como la botriomicosis y el *M. chelonij* multiresistente. La mayoría de los pacientes deben de ser tratados meses después de la resolución completa de las lesiones cutáneas y se debe prolongar por años si la inmunosupresión no puede ser revertida. En revisiones recientes sobre el manejo de terapias de "consolidación" se habla de 1 año mínimo de tratamiento por vía oral después de la resolución clínica de las lesiones (52,56). La cirugía es un adyuvante en el tratamiento de lesiones cutáneas oportunistas para disminuir el número de microorganismos y proporcionar una mejor respuesta a los antibióticos

Tuvimos una curación completa de un tercio de los pacientes. Se ha reportado una mortalidad de un 79% en pacientes neutropénicos con infección por *Candida* en otras series (2). Nuestro porcentaje es a pesar que en la mayoría no se pudo revertir el proceso inmunosupresivo inicial que los había puesto en riesgo de la infección oportunista. Contamos con dos tercios de pacientes controlados si unimos a los pacientes con respuesta parcial de tratamiento en donde bajamos la morbilidad de la infección.

Por último tratamos de enfatizar la importancia del manejo interdisciplinario de pacientes inmunocomprometidos incluyendo al dermatólogo ya que se ha demostrado que la piel puede ser la primera y única

manifestación de infecciones oportunistas sistémicas. Podemos concluir luego de nuestra serie que cualquier lesión cutánea en un huésped comprometido debe hacernos sospechar *en infecciones por organismos poco comunes u oportunistas*. Clínicamente las lesiones son variadas, desde pápulas y nódulos hasta úlceras y fístulas. El aspecto morfológico de las lesiones no permite distinguir el agente infeccioso específico de la infección. Las fungemias se asociaron a *neutropenia* y a un desenlace fatal. El curso de las infecciones por micobacterias es crónico y son las que más dificultad presentan para el diagnóstico y aislamiento del germen específico. Por tal razón, ante un cuadro clínico sugestivo en pacientes inmunocomprometidos, el encontrar cultivos negativos y biopsias en las cuales no se identifique el agente infeccioso no debe descartar el diagnóstico. La sospecha clínica es la base del diagnóstico y en la mayoría más de una biopsia es necesaria para la recuperación del microorganismo oportunista.

Es importante en hospitales donde se atiende a pacientes con inmunosupresión la intervención del dermatólogo para el diagnóstico y manejo de infecciones oportunistas ya que éstas se pueden manifestar *primariamente* en piel.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dunn DL. Diagnosis and treatment of opportunistic infection in immunocompromised surgical patients. *J Am Surg* 2000;66:117-25.
2. Radentz W. Opportunistic fungal infections in immunocompromised host. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:989-1002.
3. Deives P, Riot I. The immune system: First of two parts. *N Engl J Med* 2000;343: 37-49.
4. Deives R, Riot I. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 108-116.
5. Jacobs R. *General Problems in Infectious Diseases*. IN: Current Medical Diagnosis and Treatment 38th edition Appleton & Lange 1998: 1012-36.
6. Schimpff S. Infections in special Hosts. IN: Mandel Principles of Infectious Disease. Fourth edition 1995 2666-75
7. Rubin H. Infection in transplantation. *Inf Dis Clin North Am* 1995;9:1.
8. Rowe J, et al. Recommended guidelines for the management of autologous and allogenic bone marrow transplantation: A report from the eastern Cooperative Oncology Group ECOC. *Ann Intern Med* 1994,129:143.
9. Petr W. Infections in transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 1994;18:141.
10. O'keeke SJ, Zayadi AR, Carraher TE, et al. Malnutrition and immunocompetence in patients with liver disease. *Lancet* 1980,20 615-7.
11. Itoh K, Nakao A, Kishimoto W, et al. Decreased production of active oxygen species by neutrophils in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Jpn* 1993,28:541-6.
12. Good MK, Powell L, Halliday JW. Iron status and cellular immunocompetence. *Blood* 1988;2:43-9.
13. Uchimura K, Nagasaka A, Hayashi R. Changes in dismutase activities and concentrations and myeloperoxidase activities in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1999; 13:264-70.
14. Jara L, Lavalle C, Fraga A, et al. Prolactin, immunoregulation and autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1991;20:273-84.
15. Winfield JB, Schaw M, Yamada A. Subsets specificity on antilymphocyte antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30:162-8.
16. Allen M, Young S, Michell R. Altered T lymphocyte signaling in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 1995,25:1547-54.
17. Slade JD, Hepburn B. Prednisone induce alterations of circulating human lymphocytes subsets. *Lab Clin Med* 1983;101:479-87.
18. Charlesworth EN, Kagey A, Schleimer R, et al. Prednisone inhibits the appearance of inflammatory mediators and the influx of eosinophils and basophils associated with cutaneous response to allergen. *J Immunol* 1991;146:671-6.
19. Weinstein G, Jeffes E, McCullough J. Cytotoxic and immunologic effects of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:49S-52S.
20. Connolly K, Stetcher V, Danis E, et al. Alteration of IL-1 production and acute phase response following medication of ciclosporin A or methotrexate. *Int J Immunopharmacol* 1988;10:717-28.
21. Thompson S, Bowen K, Burton R. The effect of immunosuppressive agents on lymphocyte subsets in rat peripheral blood. *Int J Immunopharmacol* 1987;9:747-59.
22. Altankov G, Miranova L, Nikolaeva N. Changes in the adhesive phenotype of lymphocytes in cyclophosphamide. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1991;13:262-8.
23. Hunneyball IM, Crossley M, Spowage M. Pharmacological studies of antigen-induced arthritis in mice. *Agents Actions* 1986;18:384-93.
24. Seng GF, Benensohn J, Bayer B. Changes in T and B lymphocyte proliferative responses in adjuvant arthritic rats by indomethacine. *Eur J Pharmacol* 1990; 27:267-73.
25. Acton T. Cox 2 inhibitors in arthritis. *Int J Immunopharmacol* 2000;45:220-5.
26. Walsh T. Management of immunocompromised patients with evidence of an invasive mycosis. *Clin Infect Dis* 1993;7:1003-1022.
27. Pfalter J. Nosocomial candidiasis: Emerging species, Reservoirs and modes of transmission. *Rev Infect Dis* 1996;22:S89-94.

28. Nucci M, Pulcheri W, Spector N, Maiolino A, et al. Cutaneous involvement of systemic fungal infections in neutropenic patients. *Haematologica* 1992;77:522-3.
29. Bille J. Systemic mycotic infections: epidemiology and diagnostic criteria. *Schweiz Med Wochenschr Abstract* 1995;125:1123-9
30. Rinaldi M. Problems in the diagnosis of invasive fungal disease. *Rev Infect Dis* 1991;13:493-5.
31. Lynn D, Gurevitch A. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:844-50.
32. Murakawa G, Kerschman R, Gerber T. Cutaneous *Cryptococcus* infections and AIDS. *Arch Dermatol* 1996;132:545-48
33. Bonifaz A, Carrasco E. Botryomycosis. *Int J Dermatol* 1996;35:381-8.
34. Brunken RC, Lichon Chao N, van der Broek H. Immunologic abnormalities in botryomycosis. A case report with review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:428-34.
35. Vollberg CM. *Vibrio vulnificus* infection: an important cause of septicemia in patients with cirrhosis. *South Med J* 1997;90:1040-2.
36. Chao CH, Duh RW, Liu CY, Lou JP, Chen CK. Experience of six patients with *Vibrio vulnificus* septicemia. *Chung Hau I Tsa Chih (taipei)* 1992;49:335-42 Abstract.
37. Hor L, Chang H, Wang T. Survival of *Vibrio vulnificus* in whole blood from patients with chronic liver disease: association with phagocytosis by neutrophils and serum ferritin levels. *J Infect Dis* 1999;179:257-8.
38. Weitzel S, Eichhorn P, Pandya A. Nontuberculous mycobacterial infections of the skin. *Dermatol Clinics* 2000, 18:1-27
39. Lotti T, Hautman G. Atypical mycobacterial infections: a difficult and emerging group of infectious dermatoses. *Int J Dermatol* 1993;32:499-501.
40. Tanka E. Clinical features and diagnosis of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Nippon Rinsho* 1998;56:3195-8 Abstract.
41. Dreisin R. Multiple cutaneous ulcers of the leg. *Mycobacterium chelonae* infection. *Arch Dermatol* 1993;129:1190-1.
42. Silvestre JF, Bettloch M, Alfonso R, Ramon R, et al. Disseminated skin infection due to *Mycobacterium fortuitum* in an immunosuppressed patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11:158-61.
43. Escalonilla P, Esteban J, Soriano ML, Farina MC, Piqui E, et al. Cutaneous manifestations of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:214-21.
44. Street M, Umbert-Millet IJ, Roberts GD, Su W. Nontuberculous mycobacterial infections of the skin. Report of fourteen cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:208-15.
45. Ingram C, Tanner D, Durack D, Kernodle W, Corey G. Disseminated Infection with Rapidly Growing Mycobacteria. *Clin Infect Dis* 1993;16:463-471
46. Blauvelt A, Kersel F. Widespread primary cutaneous infection with *Mycobacterium fortuitum*. *Int J Dermatol* 1993;32:512-14.
47. Froebel KS, Bollert F, Jelleman J, Bird A, Greening A. Immunodeficiency in nontuberculous mycobacterial disease. *J Am Acad* 2000;145:145-7.
48. Escalonilla P, Esteban J, Soriano ML, Farina MC, Piqui E, et al. Cutaneous manifestations of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:214-21.
49. Right P, et al. Cutaneous infection with rapidly growing mycobacteria in patients with systemic rheumatic disease. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:535-7.
50. Ara M, Serral C, Baselga C, et al. Primary tuberculous chancre caused by *Mycobacterium bovis* after going with a bull's horn. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:535-7.
51. Bartralot R, Pujol RM, Garcoa-Patos V, Sitjas D, Martin N, et al. Cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria: histopathological review of 28 cases. Comparative study between lesions observed in immunosuppressed patients and normal hosts. *J Cutan Pathol* 2000;27:124-9.
52. Saag, M, Graybill R, Larsen R, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000;30:710-8.
53. Bersoff S, Roper CC, Liapia H. Primary renal botryomycosis. Case report and review. *Clin Infect Dis* 1998;26:620-4.

- 54 Santa Cruz DJ, Strayer DS. The histologic spectrum of the cutaneous mycobacterioses. *Hum Pathol* 1982;13:485-95
- 55 Mahaisavariya P, Chaiprasert A, Sivayathorn A, Kemngern S. Deep fungal and higher bacterial skin infections in Thailand: clinical manifestations and treatment regimens. *In J Dermatol* 1999;38:279-84.
- 56 Perfect J, Scheff W. The new fungal opportunistic are coming. *Clin Infect Dis* 1996;22:S112-8.